

## ⑯ 公開特許公報 (A)

昭61-254578

⑮ Int.Cl.

C 07 D 293/12  
A 61 K 31/41

識別記号

ABB  
ABE

庁内整理番号

7330-4C

⑯ 公開 昭和61年(1986)11月12日

※審査請求 未請求 発明の数 3 (全11頁)

⑯ 発明の名称 新規のベンゾイソセレナゾロニル誘導体、その製法およびそれを含  
有する医薬製剤

⑯ 特願 昭61-94992

⑯ 出願 昭61(1986)4月25日

優先権主張 ⑯ 1985年4月27日⑯ 西ドイツ (DE) ⑯ P3515273.7

⑯ 発明者 アンドレ ウエルター ベルギー国 ベー-4610 ベイン-ヘフセイ, グラン ル  
ツ 84

⑯ 出願人 アー. ナターマン ウ  
ント コンパニー ゲ  
ゼルシャフト ミット  
ベシュレンクテルハ  
ツング

⑯ 代理人 弁理士 青木 朗 外4名  
最終頁に続く

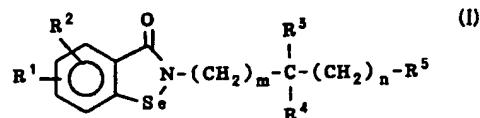
## 明細書

## 1. 発明の名称

新規のベンゾイソセレナゾロニル誘導体、  
その製法およびそれを含有する医薬製剤

## 2. 特許請求の範囲

## 1. 一般式(I)



〔式中、

R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は同一であるか異なるとして独立して水素原子、ハロゲン原子、C<sub>1-4</sub> のアルキル基、C<sub>1-4</sub> のアルコキシ基、トリフルオロメチル基もしくはニトロ基であるかまたは一緒にになってメテレンジオキシ基であり。

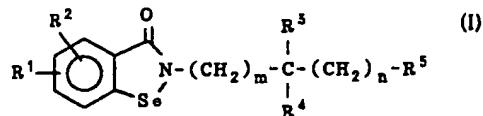
R<sup>3</sup> は水素原子、直鎖または分岐鎖の C<sub>1-4</sub> アルキル基、メルカプト-C<sub>1-2</sub> アルキル基、メチルテオ-C<sub>1-2</sub> アルキル基またはフェニルメチル基であり。

R<sup>4</sup> は水素原子またはメチル基であり、R<sup>5</sup> は水素原子、メチル基、C<sub>3-8</sub> シクロアルキル基、-COOH 基、-CONH<sub>2</sub> 基、-CN 基または-COOR<sup>6</sup> 基であり、R<sup>6</sup> は直鎖または分岐鎖の C<sub>1-4</sub> アルキル基であり、そして m および n は同一であるか異なるとして 0 または整数 1 ~ 8 であり、そして n = 6 の場合のアルキレン鎖 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - は 1, 4-シクロヘキシレン基として存在することができるものとする] のベンゾイソセレナゾロニル誘導体。

2. 前記式(I)において、R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は同一であるか異なるとして独立して水素原子、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、メチル基、メトキシ基、トリフルオロメチル基、もしくはニトロ基であるかまたは一緒にになってメテレンジオキシ基であり、R<sup>5</sup> は水素原子、直鎖または分岐鎖の C<sub>1-4</sub> アルキル基、メルカプト-C<sub>1-2</sub> アルキル基、メチルテオ-C<sub>1-2</sub> アルキル基またはフェニルメチル基であり、R<sup>6</sup> は水素原子またはメチル基であり、R<sup>5</sup> は水素原子、メチル基、C<sub>3-8</sub> シクロアルキル基、

-COOH基、-CONH<sub>2</sub>基または-COOR<sup>6</sup>基であり、R<sup>6</sup>はメチル基、エチル基または第三アチル基であり、そしてmおよびnは同一であるか異なっていて0または整数1～8である前記式(I)の特許請求の範囲第1項記載の化合物。

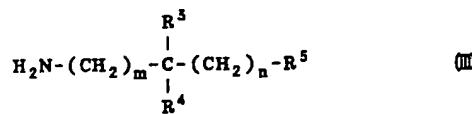
## 3. 一般式(I)



〔式中、

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は同一であるか異なっていて独立して水素原子、ハロゲン原子、C<sub>1-4</sub>のアルキル基、C<sub>1-4</sub>のアルコキシ基、トリフルオロメチル基もしくはニトロ基であるかまたは一緒になってメレンジオキシ基であり。

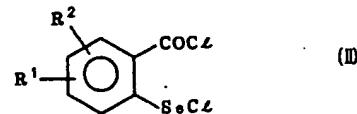
R<sup>3</sup>は水素原子、直鎖または分岐鎖のC<sub>1-4</sub>アルキル基、メルカプト-C<sub>1-2</sub>アルキル基、メチルチオ-C<sub>1-2</sub>アルキル基またはフェニルメチル基であり。



〔式中R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は式(I)で与えた意味をもち、その内で反応に関与する可能性のある基は通常の方法で予め保護しておくものとする〕の化合物のアミノ基と、それ自身公知の方法で閉環条件下で反応させて前記一般式(I)のベンゾイソセレナゾロニル誘導体を形成することを特徴とする、前記誘導体の製法。

4. 式(II)のアミノカルボン酸をワン・ポット法において還流条件下で適当な溶媒中でまずトリメチルシリルエステルに変化させ、その化合物を0℃に冷却後、対応する-クロロセレノ安息香酸クロリドと必要量のトリメチルアミンなどを加えて反応させベンゾイソセレナゾロニルアルカン酸トリメチルシリルエステルに縮合し、それから最後に、得られた生成物から保護性トリメチルシリル

R<sup>4</sup>は水素原子またはメチル基であり、R<sup>5</sup>は水素原子、メチル基、C<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、-COOH基、-CONH<sub>2</sub>基、-CN基または-COOR<sup>6</sup>基であり、R<sup>6</sup>は直鎖または分岐鎖のC<sub>1-4</sub>アルキル基であり、そしてmおよびnは同一であるか異なっていて0または整数1～8であり、そしてn=6の場合のアルキレン鎖-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-は1,4-シクロヘキシレン基として存在することもできるものとする〕のベンゾイソセレナゾロニル誘導体を製造するにあたり、一般式(III)

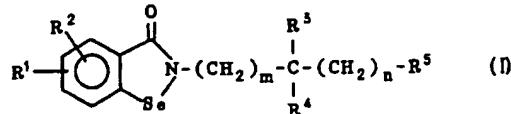


〔式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は前記一般式(I)で与えた意味をもつ〕

の-クロロセレノ安息香酸クロリドと一般式(III)以下余白

エステル基を通常の方法で脱離し、式(I)においてR<sup>5</sup>が-COOH基である遊離カルボン酸〔これは通常の加工法によって式(I)の化合物を提供する〕を生成することからなる式(I)（ただしR<sup>5</sup>は-COOH基である）の化合物を調製する特許請求の範囲第3項に記載の方法。

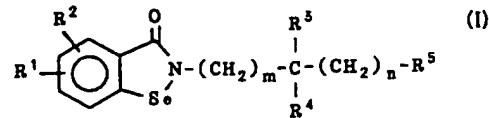
## 5. 一般式(I)



〔式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は同一であるか異なっていて独立して水素原子、ハロゲン原子、C<sub>1-4</sub>のアルキル基、C<sub>1-4</sub>のアルコキシ基、トリフルオロメチル基もしくはニトロ基であるかまたは一緒になってメレンジオキシ基であり、R<sup>3</sup>は水素原子、直鎖または分岐鎖のC<sub>1-4</sub>アルキル基、メルカプト-C<sub>1-2</sub>アルキル基、メチルチオ-C<sub>1-2</sub>アルキル基またはフェニルメチル基であ

(US特許4,418,069); DE-OS 32 26 284;  
DE-OS 32 26 286に繰返し記述されている。

本発明者は、一般式(I)



[式中、

$\text{R}^1$  および  $\text{R}^2$  は同一であるか異なっていて独立して水素原子、ハロゲン原子、 $\text{C}_{1-4}$  のアルキル基、 $\text{C}_{1-4}$  のアルコキシ基、トリフルオロメチル基もしくはニトロ基であるかまたは一緒になってメチレンジオキシ基であり、

$\text{R}^5$  は水素原子、直鎖または分岐鎖の $\text{C}_{1-4}$  アルキル基、メルカプト- $\text{C}_{1-2}$  アルキル基、メチルチオ- $\text{C}_{1-2}$  アルキル基またはフェニルメチル基であり、

$\text{R}^4$  は水素原子またはメチル基であり、

$\text{R}^6$  は水素原子、メチル基、 $\text{C}_{3-8}$  シクロアルキル基、-COOH基、-CONH<sub>2</sub>基、-CN基または

-COOR<sup>6</sup>基であり、 $\text{R}^6$  は直鎖または分岐鎖の $\text{C}_{1-4}$  アルキル基であり、そして $m$  および $n$  は同一であるか異なっていて0または整数1~8であり、そして $n=6$  の場合のアルキレン鎖- $(\text{CH}_2)_n$ -は1,4-シクロヘキシレン基として存在することもできるものとする]のベンゾイソセレナゾロニル誘導体を活性成分として、通常の医薬用の賦形剤および担体との混合物の形で含むことを特徴とする、医薬製剤。

### 3. 発明の詳細な説明

本発明は、新規のベンゾイソセレナゾロニル誘導体、その調製およびこれらの化合物を含有する医薬製剤に関する。

抗動脈硬化症性および炎症抑制能をもつベンゾイソセレナゾロンは例えばDE-OS 30 27 073 (US特許4,352,799); DE-OS 30 27 075

-COOR<sup>6</sup>基であり、 $\text{R}^6$  は直鎖または分岐鎖の $\text{C}_{1-4}$  アルキル基であり、そして $m$  および $n$  は同一であるか異なっていて0または整数1~8であり、そして $n=6$  の場合のアルキレン鎖- $(\text{CH}_2)_n$ -は1,4-シクロヘキシレン基として存在することもできるものとする]のベンゾイソセレナゾロニル誘導体が価値のある薬理学的特性を示すことを見出した。

好ましい化合物は、式(I)中 $\text{R}^1$  および $\text{R}^2$  が同一であるか相異なっていて独立して水素原子、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、メチル基、メトキシ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基であるかあるいは一緒になってメチレンジオキシ基を意味し、 $\text{R}^3$  が水素原子、直鎖または分岐鎖の $\text{C}_{1-4}$  アルキル基、メルカプト- $\text{C}_{1-2}$  アルキル基、メチルチオ- $\text{C}_{1-2}$  アルキル基もしくはフェニルメチル基であり、 $\text{R}^4$  が水素原子またはメチル基であり、 $\text{R}^5$  が-COOH基であり、そして $m$  および $n$  が0である式(I)のベンゾイソセレナゾロニル誘導体である。

特に好ましい化合物は、式中 $\text{R}^3$  および $\text{R}^4$  が共にメチル基であり、 $\text{R}^5$  が水素原子またはメチル基であり、そして $m$  および $n$  が0である化合物である。

異なる置換基 $\text{R}^3$  および $\text{R}^4$  に基づいて対応する炭素原子にキラルを中心とする式(I)の化合物は、使用する出発物質の性質により、ラセミ化合物としてあるいはD-またはL-鏡像体の形で存在し得る。ラセミ化合物を分離することが望ましい場合には、ジアステレオマー塩の形成を介する適切な光学的活性塩基を使用することにより、あるいは光学的活性カラム材料上におけるクロマトグラフィーによってそれ自体公知の方法に従って都合よく実施する。

本発明の化合物を例示すれば次のようなものである。

1,2-ベンゾイソセレナゾール-3(2H)-オノン-2-イル酢酸、  
1,2-ベンゾイソセレナゾール-3(2H)-オノン-2-イル酢酸メチルエステル、

L - 2 - ( 1 , 2 - ベンゾイソセレナゾール - 3 ( 2 H ) - オン - 2 - イル ) - プロピオニ酸、  
L - 2 - ( 1 , 2 - ベンゾイソセレナゾール - 3 ( 2 H ) - オン - 2 - イル ) - プロピオニ酸アミド、

L - 2 - ( 6 - クロロ - 1 , 2 - ベンゾイソセレナゾール - 3 ( 2 H ) - オン - 2 - イル ) - プロピオニ酸、

L - 2 - ( 6 - フルオロ - 1 , 2 - ベンゾイソセレナゾール - 3 ( 2 H ) - オン - 2 - イル ) - プロピオニ酸、

L - 2 - ( 6 - メチル - 1 , 2 - ベンゾイソセレナゾール - 3 ( 2 H ) - オン - 2 - イル ) - プロピオニ酸、

L - 2 - ( 6 - トリフルオロメチル - 1 , 2 - ベンゾイソセレナゾール - 3 ( 2 H ) - オン - 2 - イル ) - プロピオニ酸、

L - 2 - ( 7 - ニトロ - 1 , 2 - ベンゾイソセレナゾール - 3 ( 2 H ) - オン - 2 - イル ) - プロピオニ酸、

3 ( 2 H ) - オン - 2 - イル ) - 4 - メチルチオ酷酸、

DL - 2 - ( 1 , 2 - ベンゾイソセレナゾール - 3 ( 2 H ) - オン - 2 - イル ) - 3 - フュニルプロピオニ酸、

L - 2 - ( 1 , 2 - ベンゾイソセレナゾール - 3 ( 2 H ) - オン - 2 - イル ) - 3 - メチル酷酸、

DL - 2 - ( 1 , 2 - ベンゾイソセレナゾール - 3 ( 2 H ) - オン - 2 - イル ) - 3 - メチル酷酸、

L - 2 - ( 1 , 2 - ベンゾイソセレナゾール - 3 ( 2 H ) - オン - 2 - イル ) - 4 - メチル吉草酸、

5 - ( 1 , 2 - ベンゾイソセレナゾール - 3 ( 2 H ) - オン - 2 - イル ) - 吉草酸、

6 - ( 1 , 2 - ベンゾイソセレナゾール - 3 ( 2 H ) - オン - 2 - イル ) - カプロニ酸、

8 - ( 1 , 2 - ベンゾイソセレナゾール - 3 ( 2 H ) - オン - 2 - イル ) - オクタン酸、

10 - ( 1 , 2 - ベンゾイソセレナゾール - 3 ( 2 H ) - オン - 2 - イル ) - デカン酸、

L - 2 - ( 7 - メトキシ - 1 , 2 - ベンゾイソセレナゾール - 3 ( 2 H ) - オン - 2 - イル ) - プロピオニ酸、

L - 2 - ( 6 , 7 - メチレンジオキシ - 1 , 2 - ベンゾイソセレナゾール - 3 ( 2 H ) - オン - 2 - イル ) - 2 - プロピオニ酸、

2 - ( 1 , 2 - ベンゾイソセレナゾール - 3 ( 2 H ) - オン - 2 - イル ) - 2 - メチルプロピオニ酸、

2 - ( 7 - メトキシ - 1 , 2 - ベンゾイソセレナゾール - 3 ( 2 H ) - オン - 2 - イル ) - 2 - メチルプロピオニ酸、

3 - ( 1 , 2 - ベンゾイソセレナゾール - 3 ( 2 H ) - オン - 2 - イル ) - プロピオニ酸、

4 - ( 1 , 2 - ベンゾイソセレナゾール - 3 ( 2 H ) - オン - 2 - イル ) - 酪酸、

L - 2 - ( 1 , 2 - ベンゾイソセレナゾール - 3 ( 2 H ) - オン - 2 - イル ) - 3 - メチルチオプロピオニ酸、

L - 2 - ( 1 , 2 - ベンゾイソセレナゾール - 3 ( 2 H ) - オン - 2 - イル ) - 4 - メチルチオ

12 - ( 1 , 2 - ベンゾイソセレナゾール - 3 ( 2 H ) - オン - 2 - イル ) - ドテカン酸、

14 - ( 1 , 2 - ベンゾイソセレナゾール - 3 ( 2 H ) - オン - 2 - イル ) - テトラデカン酸、

16 - ( 1 , 2 - ベンゾイソセレナゾール - 3 ( 2 H ) - オン - 2 - イル ) - ヘキサデカン酸、

18 - ( 1 , 2 - ベンゾイソセレナゾール - 3 ( 2 H ) - オン - 2 - イル ) - オクタデカン酸、

トランス - 4 - ( 1 , 2 - ベンゾイソセレナゾール - 3 ( 2 H ) - オン - 2 - イルメチル ) - シクロヘキサンカルボン酸、

1 , 2 - ベンゾイソセレナゾール - 3 ( 2 H ) - オン - 2 - イル - アセトニトリル、

2 - シクロプロピルメチル - 1 , 2 - ベンゾイソセレナゾール - 3 ( 2 H ) - オン、

2 - シクロヘキシルメチル - 1 , 2 - ベンゾイソセレナゾール - 3 ( 2 H ) - オン、

2 - ヒ - プチル - 7 - メチル - 1 , 2 - ベンゾイソセレナゾール - 3 ( 2 H ) - オン、

2 - シクロヘキシルメチル - 6 - フルオロ - 1 ,

2 - ベンゾイソセレナゾール - 3 (2H) - オン、  
 2 - シクロヘキシルメチル - 7 - メトキシ - 1 ,  
 2 - ベンゾイソセレナゾール - 3 (2H) - オン、  
 2 - シクロヘプチルメチル - 1 , 2 - ベンゾイ  
 ソセレナゾール - 3 (2H) - オン、  
 2 - t - プチル - 6 - クロロ - 1 , 2 - ベンゾ  
 イソセレナゾール - 3 (2H) - オン、  
 5 - クロロ - 2 - オクチル - 1 , 2 - ベンゾイ  
 ソセレナゾール - 3 (2H) - オン、  
 2 - t - プチル - 5 - ニトロ - 1 , 2 - ベンゾ  
 イソセレナゾール - 3 (2H) - オン、  
 2 - シクロヘプチルメチル - 6 , 7 - メテレン  
 ジオキシ - 1 , 2 - ベンゾイソセレナゾール - 3  
 (2H) - オン、  
 2 - ペンチル - 1 , 2 - ベンゾイソセレナゾ  
 ル - 3 (2H) - オン、  
 2 - ヘキシル - 1 , 2 - ベンゾイソセレナゾ  
 ル - 3 (2H) - オン、  
 2 - オクチル - 1 , 2 - ベンゾイソセレナゾ  
 ル - 3 (2H) - オン、

2 - テシル - 1 , 2 - ベンゾイソセレナゾール  
 - 3 (2H) - オン、  
 2 - ドテシル - 1 , 2 - ベンゾイソセレナゾ  
 ル - 3 (2H) - オン、  
 2 - ヘキサデシル - 1 , 2 - ベンゾイソセレナ  
 ゾール - 3 (2H) - オン、  
 2 - オクタデシル - 1 , 2 - ベンゾイソセレナ  
 ゾール - 3 (2H) - オン、  
 2 - t - プチル - 1 , 2 - ベンゾイソセレナ  
 ゾール - 3 (2H) - オン、  
 2 - イソプロピル - 1 , 2 - ベンゾイソセレナ  
 ゾール - 3 (2H) - オン、  
 2 - t - プチル - 7 - ニトロ - 1 , 2 - ベンゾ  
 イソセレナゾール - 3 (2H) - オン、および  
 2 - イソプロピル - 7 - トリフルオロメチル -  
 1 , 2 - ベンゾイソセレナゾール - 3 (2H) -  
 オン。

式(I)の本発明の化合物は価値ある薬理学的特徴  
 をもつ。炎症抑制効果を立証するためにコブラ蛇  
 毒因子 (CVF:Cobra-Venom-Factor) による浮  
 毒因子 (CVF:Cobra-Venom-Factor) による浮

腫を選んだ。そのわけは、リポキシゲナーゼ  
 (lipxygenase) と共にシクロオキシゲナーゼ  
 (cyclooxygenase) を抑制する物質例えばフェニ  
 ドン (phenidone) ならびに免疫調整性化合物例  
 えばレバミゾール (levamisole) がカラジーニン  
 (carragenine)-テスト [エス・レイク (S.Leyck),  
 イー・エッセンバーグ (E.Essenberg), ユー・  
 ハディング (U.Hadding), ジェイ・ウィンケルマ  
 ン (J.Winkelmann), *Agent and Actions* 13,  
 437-438 (1983)]におけると同じ (CVF-  
 浮腫 - テストにおいて有意の抑制効果を示すこと  
 が知られているからである。CVF - 浮腫は、急性  
 および慢性の炎症の過程に重要な役割をもつ補体  
 系 (complement system) の活性化に由来しそこ  
 でそれは免疫複合体 (immuno complexes) の活  
 動に影響を与える。特に驚かれるのは参照用物質  
 エプセレン (Ebselen), INN (1 - フェニル - 1 ,  
 2 - ベンゾイソセレナゾイル - 3 (2H) オン)  
 と比べて本発明の化合物の活性がすぐれている程  
 度である。

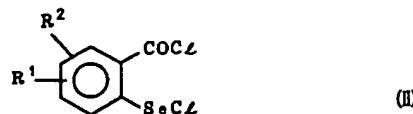
物質	CVF - 浮腫における ED <sub>50</sub> (mg/kg P.O.)
	ED <sub>50</sub> (mg/kg P.O.)
エプセレン (参照用物質)	5.6.2
DL-2-(1,2-ベンゾイソセ レナゾール-3(2H)-オン- 2-イル)-3-メチル酸	5.0
2-イソプロピル-1,2-ベン ゾイソセレナゾール-3(2H)- オン	10.3
2-t-ブチル-1,2-ベンゾ イソセレナゾール-3(2H)- オン	17.7

式(I)の本発明の化合物は数多くの疾患の処置、  
 例えば伝染病の予防および治療に、免疫系の刺激  
 に、もしくはセレン欠乏疾患 [W.クラウス (Kraus)  
 および P.エーム (Oehm), *Das Deutsche  
 Gesundheitswesen*, 1979, 34 (37),  
 1713-1718 および 1979, 34 (37),  
 1769-1773 に定義されている] において使  
 用することができる。

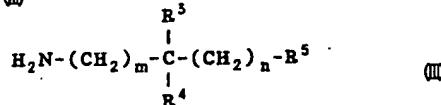
しかしながら、式(I)のベンゾイソセレナゾロニ  
 ル誘導体はとりわけ抗動脈硬化症および炎症抑制

能を特徴とするものである。特にそれら化合物はリューマチ性疾患例えは関節症(arthritis)または慢性多発性関節症の療法に、肝臓療法に、乾せんのような皮膚病の治療の目的に適合している。これらの新規化合物は毒性をもたず、しかも公知の炎症抑制剤とは異なり、いかなる潰瘍形成もしくは胃腸に刺激を与えないもので、非常に良好な適合を特徴とするものである。

本発明の化合物は、それ自体公知の方法に従つて調製される。一般式(II)



[式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は式(I)に与えた意味をもつ]の。-クロロセレノ安息香酸クロリドを閉環条件下式(IV)



とりわけ好ましい方法は、式(I)においてR<sup>5</sup>がカルボキシル基を表わす化合物の製法であって、ワン・ポット法において対応する式(IV)のアミノカルボン酸を適当な溶媒中で還流条件下でトリメチルシリルエステルに変え、これを0℃まで冷却してから対応する。-クロロセレノ安息香酸クロリドと必要量のトリエチルアミンとを添加してから結合させてベンゾイソセレナゾロニルアルカン酸トリメチルシリルエステルを形成し、ついで生成化合物中に保護基として存在するトリメチルシリル基を通常の方法で最終的に脱離して、R<sup>5</sup>=COOH(例えは遊離のカルボキシル基)である対応する式(I)の遊離のカルボン酸を生成する方法である。

対応する。-クロロセレノ安息香酸クロリドはA.ルウエト(Ruwet)およびM.レンソン(Renson)、ベルギー化学協会会報(Bull. Soc. Chim. Belg.)1966、76、157-163およびW.R.ゲイスカウエイト(Gaythwaite)、J.ケニヨン(Kenyon)およびH.フィリップス(Philippes)、化学協会ジャーナル(J. Chem. Soc.) (1928)、

[式中R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は式(I)で与えた意味をもつ]

の化合物のアミノ基と反応させて式(I)のベンゾイソセレンアゾロニル誘導体を形成する。式(IV)の化合物中の反応性基(例えは遊離カルボキシル基)は通常の方法で予じめ保護しておく。

以下余白

2280に述べられる方法に従って調製する。

式(IV)の出発化合物としては例えは次の化合物を使用し得る。

2-クロロセレノ-4-クロロベンゾイルクロリド、

2-クロロセレノ-4-フルオロベンゾイルクロリド、

2-クロロセレノ-4-プロモベンゾイルクロリド、

2-クロロセレノ-4-メチルベンゾイルクロリド、

2-クロロセレノ-4-メトキシベンゾイルクロリド、

2-クロロセレノ-4-トリフルオロメチルベンゾイルクロリド、

2-クロロセレノ-5-クロロベンゾイルクロリド、

2-クロロセレノ-5-ニトロベンゾイルクロリド、

2-クロロセレノ-3-メトキシベンゾイルクロリド、

ロリド、

2-クロロセレノ-3-ニトロベンゾイルクロリド、および

2-クロロセレノ-3,4-メチレンジオキシベンゾイルクロリド。

式(IV)の出発化合物は公知化合物であり、例えばアミノ酢酸、アミノ酢酸メチルエステル、L-2-アミノプロピオン酸、D-2-アミノプロピオノ酸、DL-2-アミノプロピオン酸エチルエステル、DL-2-アミノプロピオン酸エチルエステル、L-2-アミノプロピオノ酸アミド、2-アミノ-1-イソ酪酸、3-アミノプロピオノ酸、3-アミノプロピオノ酸メチルエステル、4-アミノ酪酸、4-アミノ酪酸エチルエステル、DL-2-アミノ酪酸エチルエステル、L-2-アミノ-3-メルカプトプロピオノ酸、L-2-アミノ-2-メチルチオプロピオノ酸、L-2-アミノ-4-メチルチオ酪酸、DL-2-アミノ-3-フェニルプロピオノ酸、L-2-アミノ-3-メチル酪酸、L

-2-アミノ-4-メチル吉草酸、5-アミノ吉草酸、6-アミノカプロン酸、8-アミノオクタノ酸、10-アミノデカノ酸、12-アミノドデカノ酸、14-アミノテトラデカノ酸、16-アミノヘキサデカノ酸、18-アミノオクタデカノ酸、トランス-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボン酸、アミノアセトニトリル、アミノメチルシクロプロパン、アミノメチルシクロヘキサン、アミノメチルシクロオクタン、ペンチルアミン、ヘキシルアミン、オクチルアミン、デシルアミン、ドデシルアミン、ヘキサデシルアミン、オクタデシルアミン、イソプロピルアミン、*t*-ブチルアミンである。

本発明はまた式(I)の化合物を含有する医薬製剤にも関する。本発明の医薬製剤とは、薬理的活性をもつ化合物を単独または通常医薬として受け入れられる担体と共に含有する、経腸的例えば経口または経直腸あるいは非経口的投与用の製剤である。好都合なのは、活性成分の医薬製剤が望ましい投与に適した単独の用量、例えば錠剤、糖衣

錠、カプセル、座薬、顆粒、溶液、エマルションまたは懸濁液の形状で存在するものである。服用量は通常一日当り10mg~1000mg好ましくは30mg~300mgであり、投薬は一回の投薬でまたは用量を分割して数回にわけて行われる。本発明の化合物の調製を以下の実施例によって更に詳細に説明する。例中に示される融点はBuehi 510式融点測定装置によって測定し、補正は行っていない。

#### 例1

##### 3-(1,2-ベンゾイソセレナゾール-3(2H)-オノ-2-イル)プロピオノ酸

クロロホルム200mlとアセトニトリル(無水)40mlとの中の3-アミノプロピオノ酸8.9g(0.1モル)の溶液に、クロロトリメチルシラン10.86g(0.1モル)を加える。混合物を3時間還流してから0℃まで冷す。o-クロロセレノ安息香酸クロリド22.7g(0.09モル)を加えながら、攪拌下にトリエチルアミン30.3g(0.3モル)を滴加する。混合物の攪拌を2時間

続けてから最後にクエン酸の5%水溶液200mlと炭酸水素ナトリウムの10%水溶液200mlとで洗浄する。水相を希塩酸で酸性化してから沈澱を吸引によって除去し、メタノールから再結晶させる。

収量: 10.3g(理論値の38%)、

融点: 188-190℃。

#### 例2

##### 4-(1,2-ベンゾイソセレナゾール-3(2H)-オノ-2-イル)-酪酸

o-クロロセレノ安息香酸クロリド22.7gと4-アミノ酪酸10.31gとから例1と同様の手順によって得られる。

収量: 9.97g(理論値の35%)、

融点: 142-145℃。

#### 例3

##### 6-(1,2-ベンゾイソセレナゾール-3(2H)-オノ-2-イル)-カプロン酸

o-クロロセレノ安息香酸クロリド22.7gと6-アミノカプロン酸13.1gとから例1と同様

の手順によって得られる。

収量: 13.24 g (理論値の 42.3 %)。

融点: 100 - 103 ℃。

例4

1, 2-ベンゾイソセレナゾール-3(2H)-

オン-2-イル-酢酸

o-クロロセレノ安息香酸クロリド 11.35 g  
とアミノ酢酸 3.75 g とから例1と同様の手順によ  
って得られる。

収量: 4.76 g (理論値の 39.5 %)。

融点: 197 - 200 ℃。

例5

トランス-4-(1, 2-ベンゾイソセレナゾー

ル-3(2H)-オン-2-イル-メチル)-シ

クロヘキサン-カルボン酸

水 100 mL 中のトランス-4-(アミノメチル)  
シクロヘキサン-カルボン酸 1.0 g (0.0636 モ  
ル) と水酸化ナトリウム 8 g (0.2 モル) との溶  
液に、o-クロロセレノ安息香酸クロリド 1.62  
g (0.0636 モル) を氷で冷却しながら添加す

収量: 8.18 g (理論値の 46.3 %)。

融点: 104 - 105 ℃。

例6

DL-2-(1, 2-ベンゾイソセレナゾール-

3(2H)-オン-2-イル)フェニル-3-ア

ロピオニ酸

o-クロロセレノ安息香酸クロリド 11.35 g  
と DL-フェニルアラニン 8.26 g とから例1と  
同様の手順で得られる。

収量: 4.47 g (理論値の 31.9 %)。

融点: 165 ℃。

例7

(1, 2-ベンゾイソセレナゾール-3(2H)-

オン-2-イル)-酢酸ニトリル

o-クロロセレノ安息香酸クロリド 11.35 g  
と 8-アミノアセトニトリル 2.79 g とから例1  
と同様の手順で得られる。

収量: 3.6 g (理論値の 34.4 %)。

融点: 164 - 167 ℃。

以下余白

る。混合物を室温で更に一晩中攪拌する。希塩酸で pH 2 まで酸化してから、沈殿を吸引除去し、次いでシリカゲルカラム（溶離剤は 9 : 1 比のジクロロメタン / メタノール）上で精製する。

収量: 6.2 g (理論値の 28.8 %)。

融点: 199 - 201 ℃。

例8

8-(1, 2-ベンゾイソセレナゾール-3(2H)-

オン-2-イル)-オクタン酸

o-クロロセレノ安息香酸クロリド 11.35 g  
とアミノオクタン酸 7.96 g とから例1の手順と  
同様に作られる。

収量: 6 g (理論値の 40 %)。

融点: 132 - 135 ℃。

例9

1, 2-(1, 2-ベンゾイソセレナゾール-3(2H)-

オン-2-イル)-ドデカン酸

o-クロロセレノ安息香酸クロリド 11.35 g  
とアミノドデカン酸 10.76 g とから例1と同様  
の手順で得られる。

例10

L-2-(1, 2-ベンゾイソセレナゾール-

3(2H)-オン-2-イル)-プロピオニ酸

o-クロロセレノ安息香酸クロリド 11.35 g  
とアミノプロピオニ酸 4.45 g とから例1と同様  
の手順で得られる。

収量: 1.68 g (理論値の 14 %)。

融点: 211 - 215 ℃。

例11

4-(7-メチル-(1, 2-ベンゾイソセレナ

ゾール-3(2H)-オン-2-イル)-酪酸

2-クロロセレノ-3-メチル安息香酸クロリ  
ド 2.69 g と 4-アミノ酪酸 1.03 g とから例1  
と同様の手順で得られる。

収量: 0.98 g (理論値の 44.7 %)。

融点: 168 - 170 ℃。

例12

トランス-4-(1, 2-ベンゾイソセレナゾー

ル-3(2H)-オン-2-イル-メチル)シク

ロヘキサン-カルボン酸メチルエステル

5℃において水150ml中のトランス-4-アミノ-メチル-シクロヘキサン-カルボン酸メチルエステル-塩酸塩4.09g(0.02モル)と炭酸水素ナトリウム4.96g(0.06モル)との溶液にジイソプロピルエーテル100ml中のo-クロロセレノ安息香酸クロリド5g(0.02モル)の溶液を40分間以内に滴加する。生成した沈殿を吸引除去し、少量のジエチルエーテルで洗い、次いで水で洗浄する。不溶性残渣はエタノール/エーテルから再結晶する。

収量: 2.6g(理論の37.2%)。

融点: 138℃。

例13

1, 2-ベンゾイソセレナゾール-3(2H)-オノ-2-イル-酢酸エチルエステル

o-クロロセレノ安息香酸クロリド3.06gとアミノ酢酸エチルエステル塩酸塩1.68gとから例12と同様の手順で得られる。

収量: 1.48g(理論の43.2%)。

融点: 123-124℃。

クロリド5.1gとL-バリン2.5gとから得られる。

収量: 4.6g(理論の77.2%)。

融点: 165℃。

例17

D-2-(1, 2-ベンゾイソセレナゾール-3(2H)-オノ-2-イル)-3-メチル酪酸

例1と同様の手順で2-クロロセレノ安息香酸クロリド5.1gとD-バリン2.5gとから得られる。

収量4.8g(理論の80.5%)。

融点: 164-166℃。

例18

L-2-(1, 2-ベンゾイソセレナゾール-3(2H)-オノ-2-イル)-3-メチル吉草酸

例1と同様の手順で2-クロロセレノ安息香酸クロリド4.54gと2-アミノ-3-メチル-吉草酸2.62gとから得られる。

収量: 2.6g(理論の42%)。

例14

2-(1, 2-ベンゾイソセレナゾール-3(2H)-オノ-2-イル)-2-メチルアロビオン酸

例1と同様の手順で2-クロロセレノ安息香酸クロリド4.54gと2-アミノ-2-メチルアロビオン酸2.06gとから得られる。

収量: 4g(理論の70%)。

融点: 215℃。

例15

D,L-2-(1, 2-ベンゾイソセレナゾール-3(2H)-オノ-2-イル)-3-メチル酪酸

例1と同様の手順で2-クロロセレノ安息香酸クロリド5.1gとD,L-バリン2.5gとから得られる。

収量: 4.8g(理論の80%)。

融点: 177-179g。

例16

L-2-(1, 2-ベンゾイソセレナゾール-3(2H)-オノ-2-イル)-3-メチル酪酸

例1と同様の手順で2-クロロセレノ安息香酸

融点: 158-160℃。

例19

L-2-(1, 2-ベンゾイソセレナゾール-3(2H)-オノ-2-イル)-4-メチル酪酸

例1と同様の手順で2-クロロセレノ安息香酸クロリド10gとL-メチオニン6.5gとから得られる。

収量: 1g(理論の13%)。

融点: 171-172℃。

例20

2-シクロヘキシルメチル-1, 2-ベンゾイソセレナゾール-3(2H)-オノ

アミノメチルシクロヘキサン2.2g(0.02モル)とトリエチルアミン3.93g(0.04モル)とをジクロロメタン30ml中に溶解し、ついで氷で冷却しながら攪拌下で、窒素雰囲気中でジクロロメタン70ml中のo-クロロセレノ安息香酸クロリド4.93g(0.02モル)の溶液に滴加する。溶液をさらに室温で一晩中攪拌してから濃縮する。残渣に水を加え、希塩酸でpH2にする。不溶性固

形分は吸引除去してからエタノール/水から二度再結晶する。

収量: 2.55g (理論の44.7%)、

融点: 155 - 156°C。

例21

2 - t - アチル - 1 , 2 - ベンゾイソセレナゾール - 3 (2H) - オン

5°Cにおいて1.1NのNaOH 3.62mL中のt-アチルアミン1.46g (0.02モル)の溶液にジイソプロピルエーテル3.8mL中の2-クロロセノ安息香酸クロリド5.08g (0.02モル)を1時間以内に滴加する。生成した沈殿を吸引除去し、少量のジエチルエーテルと水とを用いて洗浄する。不溶性の残渣をテトラヒドロフランから再結晶する。

収量: 2.2g (理論の44%)、

融点: 153 - 154°C。

例22

2 - ヘキシル - 1 , 2 - ベンゾイソセレナゾール - 3 (2H) - オン

融点: 65°C。

例25

2 - ドデシル - 1 , 2 - ベンゾイソセレナゾール - 3 (2H) - オン

例21と同様の手順で2-クロロセノ安息香酸クロリド2.54gとドデシルアミン1.85gとから得られる。

収量: 1.63g (理論の44.4%)、

融点: 77 - 79°C。

例26

6 - クロロ - 2 - t - アチル - 1 , 2 - ベンゾイソセレナゾール - 3 (2H) - オン

例21と同様の手順で2-クロロセノ安息香酸クロリド5.79gとt-アチルアミン1.46gとから得られる。

収量2.1g (理論の36.2%)、

融点: 245 - 247°C。

例27

5 - クロロ - 2 - オクチル - 1 , 2 - ベンゾイソセレナゾール - 3 (2H) - オン

例20と同様の手順によって2-クロロセノ安息香酸クロリド1.0gとヘキシルアミン1.3gとから得られる。

収量: 5.78g (理論の51.6%)、

融点: 90 - 94°C。

例23

2 - イソプロピル - 1 , 2 - ベンゾイソセレナゾール - 3 (2H) - オン

例21と同様の手順によって2-クロロセノ安息香酸クロリド1.27gとイソプロピルアミン2.95gとから得られる。

収量5.5g (理論の45.8%)、

融点: 105 - 106°C。

例24

2 - オクチル - 1 , 2 - ベンゾイソセレナゾール - 3 (2H) - オン

例21と同様の手順で2-クロロセノ安息香酸クロリド2.54gとオクチルアミン1.29gとから得られる。

収量: 1.46g (理論の46.9%)、

例21と同様の手順で5-クロロ-2-クロロセノ安息香酸クロリド5.79gとオクチルアミン2.585gとから得られる。

収量: 2.85g (理論の41.3%)、

融点: 224 - 226°C。

例28

2 - t - プチル - 5 - ニトロ - ベンゾイソセレナゾール - 3 (2H) - オン

例21と同様の手順で2-クロロセノ-5-ニトロ安息香酸クロリド6.0gとt-ブチルアミン1.46gとから得られる。

収量: 2.46g (理論の44%)、

融点: 210 - 212°C。

例29

2 - t - プチル - 7 - メチル - 1 , 2 - ベンゾイソセレナゾール - 3 (2H) - オン

例21と同様の手順で2-クロロセノ-3-メチル安息香酸クロリド5.79gとt-ブチルアミン1.46gとから得られる。

収量: 2.58g (理論の44.6%)、

融点: 202 - 205°C。

## 例30

2 - t - プチル - 7 - ニトロ - 1 , 2 - ベンゾイ  
ソセレナゾール - 3 ( 2 H ) - オン

例21と同様の手順で2 - クロロセレノ - 3 -  
ニトロ安息香酸クロリド6.0gとt - プチルアミ  
ン1.46gとから得られる。

収量: 2.8g (理論の50.2%)。

融点: 150°C。

## 特許出願人

アーナターマン ウント コンパニー  
ケゼルシャフト ミット ベシュレンクテル  
ハフツング

## 特許出願代理人

弁理士 青木 朗  
弁理士 西館 和之  
弁理士 森田 憲一  
弁理士 山口 昭之  
弁理士 西山 雅也

## 第1頁の続き

⑤Int.Cl. <sup>4</sup>	識別記号	庁内整理番号
A 61 K 31/41	ABG ABX ACS ADA	
// C 07 D 517/04		7822-4C
(C 07 D 317/50		7822-4C
(C 07 D 517/04		7330-4C
293:00		
317:00)		7822-4C
優先権主張	②1985年4月27日③西ドイツ(D E)④P3515274.5	
⑦発明者	クリスチヤン ランバート	ベルギー国 ベー-4540 バイス, プラスレン アストリ
		8
⑦発明者	ノルベル デロイ	ドイツ連邦共和国 デー-5020 フレヘン-バツヘム, ア
		ン デル ホルスヘツケ 11
⑦発明者	アンドレア ヒュッタ	ドイツ連邦共和国 デー-5000 ケルン 41 ブラウバイ
		ラー 133
⑦発明者	オイゲン エツシエン	ドイツ連邦共和国 デー-5000 ケルン 41 ヒルゼベク
		ベルク
		10